

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

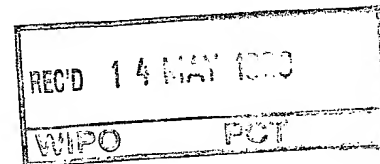
PCT/EP 99/01607
5
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Bescheinigung



Die microParts Gesellschaft für Mikrostrukturtechnik mbH in Dortmund/
Deutschland und die MERLIN Gesellschaft für mikrobiologische Diagnostika mbH
in Bornheim/Deutschland haben eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Mikrotiterplatte"

am 11. März 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole
B 01 L, G 01 N und C 12 N der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 25. Februar 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag
[Signature]

Keller

Aktenzeichen: 198 10 499.5

microParts Gesellschaft für
Mikrostrukturtechnik mbH

MERLIN Gesellschaft für
mikrobiologische Diagnostika mbH

Mikrotiterplatte

- 5 Die Erfindung betrifft eine Mikrotiterplatte, die für mikrobiologische Untersuchungen sowie medizinische Analytik und Diagnostik verwendet wird.

Die Erfindung bezweckt, den Aufwand für die Herstellung derartiger Mikrotiterplatten und bei deren Verwendung zu vermindern.

- In der mikrobiologischen Diagnostik werden Absorption-, Streuungs- und Lumineszenzanalysen als optische Verfahren eingesetzt, z.B. Transmissions-, Fluoreszenz- oder Trübungsmessungen. Dabei werden Mikrotiterplatten oder Teststreifen aus durchsichtigem Kunststoff mit einer Vielzahl von einseitig offenen Kammern oder tassenförmigen Vertiefungen benutzt. Die Platten oder Teststreifen haben z.B. 32 oder 96 Kammern oder Vertiefungen, die mit einem Reagenz belegt sind. Nach dem Beimpfen mit Bakteriensuspension werden die Mikrotiterplatten oder Teststreifen gegebenenfalls mit einer durchsichtigen Folie versiegelt oder mit einem Deckel verschlossen. Die Vertiefungen haben ein Füllvolumen zwischen 60 μ l und 300 μ l und werden mittels apparativer Hilfsmittel einzeln befüllt; dazu werden Pipetten mit einem Kanal oder mit 8, 48 oder 96 Kanälen benutzt.

- 25 Aus US - 4 038 151 ist eine Probenplatte für ein automatisiertes optisches Untersuchungsverfahren bekannt, die zum Nachweisen und Auszählen von suspendierten Mikroorganismen und zum Bestimmen ihrer Empfindlichkeit gegen Antibiotika dient. Die Platte besteht aus einem steifen durchsichtigen Kunststoff. Sie ist etwa 60 mm breit, etwa 90 mm lang und etwa 3 mm dick und enthält z.B. 20 konische Probenkammern, die auf einer Plattenfläche (ohne Randbereiche) von etwa 25 cm² verteilt sind. Der rechnerische Flächenbedarf jeder Probenkammer beträgt etwa 125 mm². Die

Querschnittsfläche der Probenkammern ist auf der einen Plattenseite größer als auf der anderen Plattenseite. Neben jeder Probenkammer sind zwei Überlaufkammern angebracht, die auf der Seite jeder Probenkammer liegen, auf der sich ein Füllkanal für die betreffende Probenkammer befindet. Die Probenkammern sind über Schlitze mit den Überlaufkammern verbunden. Die Probenkammern, die Schlitze und die Überlaufkammern erstrecken sich über die gesamte Dicke der Probenplatte. Die Probenkammern sind gruppenweise über speziell angeordnete und geformte und auf einer Plattenseite befindliche verzweigte Füllkanäle mit mindestens einer Füllkammer verbunden, die mit einem Septum verschlossen ist. Die Füllkanäle treten an der größeren Seite der konischen Probenkammer tangential ein. Die Form und die Fläche des Querschnitts jedes Füllkanals ändert sich an jeweils einer Stelle sprunghaft. An diesen Stellen geht - in Strömungsrichtung gesehen - ein flacher und breiter Kanal jeweils in einen tiefen und schmalen Kanal über. Die auf einer Plattenseite angeordneten Füllkanäle können länger sein als die jeweils kürzeste Verbindung zwischen Probenkammer und Füllkammer, um die Rückdiffusion von in der Suspension vorhandenen Bestandteilen zu erschweren. Die Platte ist - bis auf einen Randbereich - auf beiden Seiten mit je einer semipermeablen Folie verklebt, die die Probenkammern, die Überlaufkammern, die Schlitze und die auf der einen Seite der Platte angebrachten Füllkanäle sowie eine Seite der Füllkammer bedeckt. Die Probenkammern sind mit einer eingetrockneten Schicht einer Reagenzsubstanz belegt. Auf einer Plattenseite sind in der Nähe des Plattenrandes flache achtförmige Vertiefungen angebracht, in die zur Kennzeichnung der Probenplatte maschinell lesbare Ziffern von Hand eingetragen werden können.

30 Nach dem Evakuieren aller Kanäle und Kammern in der Probenplatte wird die zu untersuchende Suspension aus einem außerhalb der Platte befindlichen Behälter mittels einer Kanüle durch das Septum hindurch von der Kante der Platte in die Füllkammer geleitet und strömt durch die Füllkanäle in die Probenkammern und
 35 in die Überlaufkammern. Die in die Probenkammer eingeströmte Suspension und die Reagenzschicht stehen in Kontakt mit der auf der Folie angebrachten Klebstoffschicht.

Bei der optischen Untersuchung der Proben in den Probenkammern steht die Probenplatte vertikal im Meßgerät. In dieser Lage treten die Füllkanäle in Bezug auf die Richtung der Schwerkraft von oben in die Probenkammern ein, und die Überlaufkammern liegen oberhalb der Probenkammern. Damit können sich in der Probenkammer gegebenenfalls vorhandene oder bei einer Reaktion oder einem Stoffwechsel entstehende Gasblasen in den Überlaufkammern sammeln, ohne die optische Untersuchung der Proben zu stören.

Aus US - 5 670 375 ist eine Probenplatte bekannt, deren bis zu 64 Kavitäten simultan beimpft werden. Nachdem die Luft aus den Kavitäten abgesaugt wurde, strömt das zu untersuchende Fluid aus einem außerhalb der Probenplatte befindlichen Behälter durch ein Verbindungsrohr in die Kavitäten und füllt sie.

Mit zunehmender Verbreitung und Automatisierung derartiger Untersuchungsverfahren ist es erforderlich, die bisher verwendeten Mikrotiterplatten weiterzuentwickeln.

Damit stellt sich die Aufgabe, eine Mikrotiterplatte anzugeben, die auf einer vorgegebenen Plattenfläche eine größere Anzahl von Probenkammern enthält als die bekannten Platten, die kostengünstig herzustellen ist, die einfach zu handhaben ist, und die an die Forderungen der Mikrobiologie, an die medizinischen Untersuchungstechnik sowie an den Aufbau der eingesetzten Meßvorrichtung angepaßt ist.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch eine Mikrotiterplatte, die aus einer Grundplatte und einer Deckplatte besteht, und die gekennzeichnet ist durch

- eine Vielzahl von Probenkammern mit einem Boden in der Grundplatte,
- jeweils einen Zuleitungskanal zu jeder Probenkammer, der in die Probenkammer mündet, und dessen anderes Ende in einen Verbindungskanal mündet, der jeweils einer Gruppe von Probenkammern zugeordnet ist und mit einer Einfüllstelle in Verbindung steht, und
- jeweils einen Entlüftungsbereich an jeder Probenkammer, der mit einer Entlüftungsöffnung in Verbindung steht,

- mindestens eine Entlüftungsöffnung für jede Gruppe von Probenkammern,
- mindestens eine Einfüllstelle, die an mindestens einen Verbindungskanal angeschlossen ist, und
- 5 - eine Deckplatte, die die offene Seite der Probenkammern in der Grundplatte abdeckt, und die mit der Grundplatte zwischen allen Probenkammern flüssigkeitsdicht verbunden ist.

Der Zuleitungskanal mündet bevorzugt in radialer Richtung in
10 die Probenkammer.

In der Wand jeder Probenkammer kann eine Einlaufrinne angebracht sein, die am Ende des zugehörigen Zuleitungskanals beginnt, und die bevorzugt bis zum Boden der Probenkammer reicht. Der Querschnitt der Einlaufrinne kann zum Boden der Probenkammer hin
15 abnehmen.

Die Zuleitungskanäle und die Verbindungskanäle können in ihrer Gesamtheit entweder in der Deckplatte oder in der Grundplatte angebracht sein, und zwar jeweils in der Seite der Deckplatte oder der Grundplatte, die der Grundplatte beziehungsweise der Deckplatte zugekehrt ist. Ferner können einige Kanäle in der Deckplatte und andere Kanäle in der Grundplatte angebracht sein, wobei
20 die Kanäle nach dem Zusammenfügen von Grund- und Deckplatte miteinander in Verbindung stehen.

Die Entlüftungsbereiche sind jeweils am offenen Ende jeder
25 Probenkammer in der Grundplatte angebracht. Diese Bereiche können mit jeweils einer Entlüftungsöffnung in der Deckplatte in Verbindung stehen. Ferner können die Entlüftungsbereiche einer Gruppe von Probenkammern durch einen Entlüftungskanal verbunden sein, dessen eines Ende am Rand der Mikrotiterplatte offen ist und die
30 Entlüftungsöffnung bildet. Ein Entlüftungskanal kann allein oder gemeinsam mit anderen Kanälen entweder ganz in der Grundplatte, ganz in der Deckplatte oder zum Teil in der Grundplatte und zum Teil in der Deckplatte angebracht sein. Am Ende eines Entlüftungsbereiches ~~(in Strömungsrichtung gesehen) wird der Strömungs-~~
35 querschnitt sprunghaft größer. Der Entlüftungskanal kann tiefer als der Entlüftungsbereich sein.

Die Wände der Probenkammern stehen bevorzugt senkrecht zur

Grundplatte, sie können jedoch auch zur Grundplatte geneigt sein. In diesem Fall ist der Querschnitt der Probenkammern bevorzugt am offenen Ende größer als am Boden. Die Probenkammern können einen runden, rechteckigen oder mehreckigen Querschnitt haben. Das

5 Volumen jeder Probenkammer kann von 0,01 bis 10 μl betragen.

Die Mikrotiterplatte kann von 50 bis 10 000 Probenkammern in der Grundplatte enthalten bei bis zu 35 Probenkammern pro Quadrat-

10 zentimeter Plattenfläche.

Die Zuleitungskanäle haben eine Breite und eine Tiefe von 10 μm

10 bis 500 μm . Die Verbindungskanäle haben eine Breite und eine Tiefe von 10 μm bis 1000 μm .

Die Einfüllstellen können in der Grundplatte oder in der Deck-

platte angebracht sein. Ihr Volumen kann größer sein als das

15 Volumen der an jede Einfüllstelle angeschlossenen Verbindungs-

kanäle, der zugehörigen Zuleitungskanäle und der zugehörigen

Gruppe von Probenkammern. In diesem Fall ist es hinreichend, die

jeweils benötigte Fluidmenge auf einmal in die jeweilige Einfüll-

stelle zu geben. Wenn die Einfüllstellen während der Befüllzeit

der Probenkammern jeweils portionsweise oder kontinuierlich mit

20 dem zu untersuchenden Fluid versorgt werden, kann das Volumen

jeder Einfüllstelle kleiner sein als es bei Einmal-Füllung erforder-

lich ist. Es kann zweckmäßig sein, in der Wand von Einfüll-

stellen, die in der Grundplatte angebracht sind, jeweils eine Aus-

laufrinne vorzusehen, die vom Boden der Einfüllstelle bis zur

25 Mündung eines Verbindungskanals in die Einfüllstelle reicht. Die

Auslaufrinne erleichtert den praktisch vollständigen Übergang des

Fluids aus der Einfüllstelle in den Verbindungskanal.

Die Mikrotiterplatte kann für Durchlicht-Messungen aus durch-

sichtigem Material wie Kunststoff oder Glas und für Lumineszenz-

30 Messungen aus durchsichtigem oder undurchsichtigem Material wie

Metall oder Silizium bestehen. Grundplatte und Deckplatte können

aus demselben oder unterschiedlichem Material bestehen.

Die Höhe der Probenkammern und damit die Dicke der vom Licht

durchstrahlten Fluidschicht kann an das optische Auswertungsverfah-

35 ren angepaßt werden. Innerhalb einer Mikrotiterplatte können

Probenkammern mit unterschiedlicher Höhe vorhanden sein.

Eine erfindungsgemäße typische Mikrotiterplatte (entsprechend

Figuren 1a bis 1d) hat eine 3,5 mm dicke Grundplatte und eine 0,5 mm dicke Deckplatte. Die runden Probenkammern sind 3,0 mm tief, haben einen Durchmesser von 800 μm und ein Volumen von 1,5 Mikroliter. Die Zuleitungskanäle und die Verbindungskanäle haben einen rechteckigen Querschnitt, die Zuleitungskanäle sind 400 μm breit und 380 μm tief. Die Verbindungskanäle sind 500 μm breit und 380 μm tief. Die Entlüftungsbereiche sind (bei rechteckigem Querschnitt) 420 μm breit und 380 μm tief. Die Entlüftungskanäle sind 500 μm breit und 1000 μm tief. Auf einer Plattenfläche (ohne Randbereiche) von 21,5 mm x 25 mm, also 540 mm², befinden sich 96 gleichzeitig befüllbare Probenkammern. Der rechnerische Flächenbedarf jeder Probenkammer beträgt also 5,6 mm². Das entspricht etwa 5 % des rechnerischen Flächenbedarfs einer Probenkammer bei einer bekannten Mikrotiterplatte.

Das zu untersuchende Fluid (Lösung oder Suspension) wird in einer bestimmten Menge in die Einfüllstelle einer aus Grundplatte mit verbundener Deckplatte bestehenden Mikrotiterplatte gegeben. Das Fluid strömt aufgrund der Kapillarkraft durch die Verbindungskanäle und Zuleitungskanäle gleichzeitig zu allen Probenkammern, die mit der Einfüllstelle in Verbindung stehen, und durch die gegebenenfalls vorhandene Einlaufrinne in die Probenkammer. Die Kapillarkraft der Einlaufrinne kann das Fluid aus dem Zuleitungskanal "heraussaugen". Sobald der Boden der Probenkammer benetzt ist, reicht die Kapillarkraft der Probenkammer aus, um sie vollständig zu füllen. Die Strömung des Fluids ist beendet, sobald das Fluid den Entlüftungsbereich erreicht hat und der Strömungsquerschnitt des anschließenden Entlüftungskanals oder der Strömungsquerschnitt der Entlüftungsöffnung in der Deckplatte sprunghaft größer wird. Damit stellt sich die in jede Probenkammer einströmende Fluidmenge selbsttätig ein. Während des Befüllvorganges wird die in den Kanälen und Probenkammern enthaltene Luft verdrängt und entweicht durch die Entlüftungsöffnung.

Nach dem Befüllen aller Probenkammern können die Zuleitungskanäle jeweils in der Nähe jeder Probenkammer an einer Stelle zugeschweißt werden, wodurch alle Probenkammern fluidseitig voneinander getrennt werden. Dadurch wird die Diffusion von Bestand-

teilen des Fluids zwischen den Probenkammern bei weiterer Behandlung der Mikrotiterplatte, z.B. beim Bebrüten einer Bakteriensuspension, verhindert.

Falls die Mikrotiterplatte zur Untersuchung einer Bakterien-
 5 suspension benutzt wird, die nach dem Einfüllen in die Proben-
 kammern bebrütet wird, kann bevorzugt für jede Probenkammer eine
 Entlüftungsöffnung vorgesehen werden, die zum Versorgen der
 Bakteriensuspension mit Sauerstoff dient. Bei anderen Unter-
 suchungen, bei denen keine Reaktionsgase entstehen, können die
 10 Entlüftungsbereiche einer Gruppe von Probenkammern mit jeweils
 einer Entlüftungsöffnung verbunden werden, und nach dem Befüllen
 der Probenkammern können die Entlüftungsöffnung und die Einfüll-
 stelle zusätzlich verschweißt werden, wodurch die Mikrotiterplatte
 hermetisch verschlossen wird.

15 Die strukturierte Grundplatte und gegebenenfalls die struk-
 turierte Deckplatte der Mikrotiterplatte können aus Kunststoff,
 wie Polystyrol oder Polymethyl-methacrylat, durch Abformen jeweils
 eines Formeinsatzes im Mikrospritzgußverfahren hergestellt werden.
 20 Die Struktur des Formeinsatzes ist komplementär zur Struktur der
 strukturierten Grundplatte oder der strukturierten Deckplatte. Der
 Formeinsatz kann durch Lithographie und Galvanoformung, durch
 Mikroerodieren oder durch mikromechanische Bearbeitung wie Diamant-
 fräsen hergestellt werden.

25 Weiter können die strukturierte Grundplatte und gegebenenfalls
 die strukturierte Deckplatte aus einem photoätzbaren Glas (z.B.
 von der Firma Schott) oder aus Silizium durch anisotropes Ätzen
 oder durch mikromechanische Bearbeitungsverfahren hergestellt
 werden.

30 Deckplatte und Grundplatte werden an ihren Berührungsflächen
 miteinander verbunden, z.B. durch Ultraschall-Schweißen. Alle
 Kanäle und Probenkammern sind flüssigkeits- und gasdicht von-
 einander getrennt.

35 Die erfindungsgemäße Mikrotiterplatte hat folgende Vorteile:
 - Sie enthält eine wesentliche größere Anzahl von Probenkammern
 mit geringerem Volumen jeder Probenkammer und einer dichterem

Packung der Probenkammern in der Platte als herkömmliche Platten.

- Sie ist bei gegebener Anzahl von Probenkammern kleiner als bekannte Platten.
- 5 - Sie erlaubt einen größeren Probendurchsatz.
- Das Befüllen der Probenkammern mit dem zu untersuchenden Fluid geht schneller und ist bei geringerem apparativen Aufwand einfacher als bei herkömmlichen Platten.
- 10 - Zum Befüllen der Probenkammern ist weder ein Überdruck an der Einfüllstelle noch ein Unterdruck an der Entlüftungsöffnung erforderlich.
- Die Einfüllstelle ist einfacher gebaut als bekannte Vorrichtungen, mit denen die Probenkammern einzeln befüllt werden.
- Die Einfüllstellen werden mittels handelsüblicher Geräte befüllt, an die sie nach Abmessungen und Volumen angepaßt sind.
- 15 - Die abgedeckten Probenkammern werden vollständig mit dem zu untersuchenden Fluid gefüllt. Das Füllvolumen jeder Probenkammer ist automatisch festgelegt; eine Dosiervorrichtung für jede einzelne Probenkammer ist nicht erforderlich.
- 20 - Das in den Probenkammern befindliche Fluid ist während einer gegebenenfalls weiteren Behandlung und während der Messung durch die mit der Grundplatte dicht verbundene Deckplatte vor dem Verdunsten wirksam geschützt.
- An den beiden Böden der Probenkammern ist keine Klebstoffschicht vorhanden.
- 25 - Die Herstellkosten sind kleiner als bei herkömmlichen Platten.
- Der Materialbedarf für die Belegung der Probenkammern mit einem Reagenz, der Bedarf an Untersuchungsmaterial, z.B. Bak-

- 30 teriensuspension, Blutproben oder Wirkstoffen, und damit die Kosten sind kleiner als bei Platten mit größerem Volumen der Probenkammern.
- Für das zu untersuchende Fluid, z.B. eine Bakteriensuspension, können Einfüllstellen vorgesehen werden, die sich in

- 35 der Grundplatte oder in der Deckplatte befinden, und in die gegebenenfalls mehrere Verbindungskanäle münden.
- Die mikrobiologische, mikrochemische oder bakteriologische

Untersuchung der in die Mikrotiterplatte eingebrachten Proben ist vollautomatisierbar bei vermindertem Aufwand für die Meßgeräte.

- Die Mikrotiterplatten können bei normaler Zimmertemperatur gelagert werden. Der Platzbedarf bei der Lagerung ist deutlich geringer als bei herkömmlichen Mikrotiterplatten.
- Die Platten sind, analog zu den bekannten Platten, für einmaligen Gebrauch bestimmt. Wegen der größeren Packungsdichte der Probenkammern ist die zu entsorgende Menge an gebrauchten Mikrotiterplatten geringer als bei Verwendung herkömmlicher Mikrotiterplatten.

Die Probenkammern in der Mikrotiterplatte können mittels einer angepaßten miniaturisierten Vorrichtung mit einem chemisch oder biologisch wirksamen Reagenz belegt werden, das nach dem Einbringen des Reagenzfluids eingetrocknet wird und auf dem Boden und auf den Wänden der Probenkammern haftet. Als Reagenzien können beispielsweise Oligopeptid- β -NA-Derivate, p-Nitrophenyl-Derivate, Zucker für Fermentations- und andere Untersuchungen, organische Säuren, Aminosäuren für Assimilationsuntersuchungen, Decarboxylase-Substrate, Antibiotika, Antimycotica, Nährböden, Markersubstanzen, Indikatorsubstanzen und andere Substanzen verwendet werden.

Die erfindungsgemäße und gegebenenfalls mit Reagenz belegte Mikrotiterplatte kann für den biochemischen Nachweis und die Empfindlichkeitsprüfung von klinisch bedeutsamen Mikroorganismen verwendet werden. In einem vollautomatisierten und miniaturisierten System wird eine definierte Suspension von Mikroorganismen hergestellt, mit der die Mikrotiterplatte beschickt wird. Die beimpfte Platte wird - gegebenenfalls nach einer weiteren Behandlung - mittels eines optischen Verfahrens vermessen. Die dabei erhaltenen Ergebnisse werden rechnerunterstützt erfaßt und mittels angepaßter Verfahren mathematisch ausgewertet und beurteilt.

Die erfindungsgemäße Mikrotiterplatte kann in der Blutgruppen-Serologie, der klinische Chemie, beim mikrobiologischen Nachweis von Mikroorganismen, bei der Prüfung der Empfindlichkeit von Mikroorganismen gegen Antibiotika, in der Mikroanalytik sowie bei

der Prüfung von Wirkstoffen verwendet werden.

Die erfindungsgemäße Mikrotiterplatte wird an Hand der folgenden Figuren weiter erläutert.

5 Figur 1a zeigt einen Ausschnitt aus einer Mikrotiterplatte von oben durch die Deckplatte hindurch gesehen. Dieser Ausschnitt enthält zwei Gruppen von Probenkammern (3), wobei jeweils 24 Probenkammern über je einen Zuleitungskanal (6) an einen Verbindungskanal (7) angeschlossen sind. Jeder Verbindungskanal erstreckt
10 sich bis zur Mitte einer Einfüllstelle (8). Neben jeder Probenkammer (3) ist bevorzugt gegenüber der Mündung des Zuleitungskanals (6) ein Entlüftungsbereich (9) angebracht. Die Entlüftungsbereiche einer Gruppe von Probenkammern stehen mit jeweils einem Entlüftungskanal (10) in Verbindung. Das Ende jedes Entlüftungs-
15 kanals (10) ist die Entlüftungsöffnung (11) am Rand der Grundplatte.

Figur 1b zeigt die Mikrotiterplatte gemäß Figur 1a in Seitenansicht. Die Grundplatte (1) ist mit der gestuften Deckplatte (2) abgedeckt. Die Grundplatte enthält Probenkammern (3) mit Boden (4)
20 sowie in ihrer der Deckplatte zugewandten Seite Zuleitungskanäle (6) und Verbindungskanäle (7). Die Deckplatte (2) enthält in ihrem dickeren Teil Einfüllstellen (8), die diesen Teil der Deckplatte in ihrer gesamten Dicke durchdringen. Nach dem Zusammenfügen von Grund- und Deckplatte stehen die Verbindungskanäle (7) mit den
25 Einfüllstellen (8) in Verbindung. Der Entlüftungskanal (10) mündet in der Entlüftungsöffnung (11) am Rand der Grundplatte.

Figur 1c zeigt einen Querschnitt durch die Mikrotiterplatte an der in Figur 1a mit A-A gekennzeichneten Linie. Dargestellt sind Probenkammern (3) mit Boden (4), Verbindungskanäle (7), Zulei-
30 tungskanäle (6) sowie Einlaufrinnen (5) in der Grundplatte (1). Gegenüber der Mündung des Zuleitungskanals (6) ist der Entlüftungsbereich (9) angebracht, der mit dem Entlüftungskanal (10) in Verbindung steht.

~~Figur 1d zeigt in vergrößerter Darstellung von oben gesehen~~
35 eine Probenkammer (3), einen Zuleitungskanal (6), eine Einlaufrinne (5), einen Entlüftungsbereich (9) und einen Entlüftungskanal (10).

Figur 2a zeigt einen Ausschnitt aus einer anderen Ausführungsform der Mikrotiterplatte von oben durch die Deckplatte hindurch gesehen. Dargestellt sind Probenkammern (3), Zuleitungskanäle (6),
 5 Verbindungskanäle (7) und Einfüllstellen (8). Bei dieser Ausführungsform reichen die Verbindungskanäle (7) bis zum Rand der Einfüllstellen (8). Die Entlüftungsbereiche einer Gruppe von Probenkammern (3) sind mit jeweils einem Entlüftungskanal (10) verbunden, der am Rand der Grundplatte in der Entlüftungsöffnung
 10 (11) mündet.

Figur 2b zeigt die Mikrotiterplatte gemäß Figur 2a in Seitenansicht. Die Grundplatte (1) ist mit der gestuften Deckplatte (2) abgedeckt. Die Grundplatte enthält mit einem Boden (4) versehene Probenkammern (3). Die Deckplatte enthält in ihrer der Grundplatte
 15 zugewandten Seite Zuleitungskanäle (6) und Verbindungskanäle (7) sowie in ihrem dickeren Teil Einfüllstellen (8), die diesen Teil der Deckplatte in ihrer gesamten Dicke durchdringen. Nach dem Zusammenfügen von Grund- und Deckplatte steht jeder Zuleitungskanal mit jeweils einer Probenkammer in Verbindung. Der Entlüftungs-
 20 kanal (10) mündet am Rand der Grundplatte in der Entlüftungsöffnung (11).

Figur 2c zeigt einen Querschnitt durch die Mikrotiterplatte an der in Figur 2a mit B-B gekennzeichneten Linie. Dargestellt sind Probenkammern (3) mit Boden (4), Verbindungskanäle (7), Zuleitungskanäle (6), Einlaufrinnen (5), Entlüftungsbereiche (9) und Entlüftungskanäle (10).
 25

Figur 3a zeigt einen Ausschnitt aus einer weiteren Ausführungsform der Mikrotiterplatte von oben durch die Deckplatte hindurch gesehen. Dargestellt sind Probenkammern (3), Zuleitungskanäle (6),
 30 Verbindungskanäle (7) und Einfüllstellen (16). Bei dieser Ausführungsform reichen die Verbindungskanäle (7) bis zum Rand der Einfüllstellen. Die Deckplatte erstreckt sich in diesem Fall bis zur Linie (15); sie deckt den Teil der Mikrotiterplatte ab, der
 35 Probenkammern, Zuleitungskanäle und Verbindungskanäle enthält. An der Mündung des Verbindungskanals (7) in die Einfüllstelle (8) schließt sich in der Wand der Einfüllstelle eine Auslaufrinne (18)

an, die bis zum Boden der Einfüllstelle reicht. Die Entlüftungs-
kanäle (10) münden in der Entlüftungsöffnung (11) am Rand der
Grundplatte.

Figur 3b zeigt einen Querschnitt durch die Mikrotiterplatte an
5 der in Figur 3a mit C-C gekennzeichneten Linie. Dargestellt sind
Grundplatte (1) und Deckplatte (2), die in diesem Fall eine Folie
ist. Die Grundplatte enthält mit einem Boden (4) versehene Proben-
kammern (3) mit Einlaufrinnen (5) sowie Zuleitungskanäle (6),
Verbindungskanäle (7), Entlüftungsbereiche (9) und Entlüftungs-
10 kanäle (10).

Figur 3c zeigt einen Querschnitt durch die Mikrotiterplatte an
der in Figur 3a mit D-D gekennzeichneten Linie. Die Grundplatte
(1) enthält mit einem Boden (17) versehene Einfüllstellen (16), in
deren Wand eine Auslaufrinne (18) angebracht ist, die vom Boden
15 der Einfüllstelle bis zur Einmündung des Verbindungskanals (7) in
die Einfüllstelle reicht.

Figur 3d zeigt analog zu Figur 1d in vergrößerter Darstellung
von oben gesehen eine Probenkammer (3), einen Zuleitungskanal (6),
eine Einlaufrinne (5), einen Entlüftungsbereich (9) und einen
20 Entlüftungskanal (10).

Figur 3e zeigt eine andere Ausführungsform der Probenkammer in
vergrößerter Darstellung von oben gesehen analog zu Figur 3d. Die
Probenkammer (12) hat einen quadratischen Querschnitt. Die Einlauf-
rinne (13) wird durch eine Kante der Probenkammer gebildet. Der
25 Entlüftungsbereich (9) steht mit dem Entlüftungskanal (10) in
Verbindung.

Figur 4a zeigt einen Ausschnitt aus einer weiteren Ausführungs-
~~form der Mikrotiterplatte. Hier ist die Ansicht der nicht abge-~~
30 ~~deckten Grundplatte von oben gesehen dargestellt.~~ Die Grundplatte
(1) enthält Probenkammern (3), Zuleitungskanäle (6) und Verbindungs-
kanäle (7) sowie Entlüftungsbereiche (9), die im Bereich des
oberen Randes der Probenkammer angebracht sind. Bei dieser Ausführungs-
form ist in der Wand der Probenkammer keine Einlaufrinne vor-
35 gesehen.

Figur 4b zeigt einen Querschnitt durch die Grundplatte an der
in Figur 4a mit E-E gekennzeichneten Linie. Dargestellt sind mit

Boden (4) versehene Probenkammern (3), Zuleitungskanäle (6), Verbindungskanäle (7) und Entlüftungsbereiche (9).

5 Figur 5a zeigt von oben gesehen die Ansicht der Deckplatte für die in Figur 4a dargestellte Grundplatte. Diese Deckplatte (2) enthält Öffnungen (14) und Einfüllstellen (8), die als an beiden Enden offene Zylinder (19) aus der Deckplatte hervorragen.

10 Figur 5b zeigt einen Querschnitt durch die Deckplatte an der in Figur 5a mit F-F gekennzeichneten Linie. Dargestellt sind Einfüllstellen (8), die als an beiden Enden offene Zylinder (19) aus der Deckplatte (2) hervorragen. Nach dem Zusammenfügen einer Grundplatte gemäß Figur 4a mit einer Deckplatte gemäß Figur 5a stehen die Verbindungskanäle (7) in der Grundplatte mit Einfüllstellen (8) in der Deckplatte in Verbindung. Ferner stehen die Entlüftungsbereiche (9) in der Grundplatte mit Öffnungen (14) in der Deckplatte in Verbindung.

A

Patentansprüche

1. Mikrotiterplatte, bestehend aus einer Grundplatte (1) und einer Deckplatte (2), gekennzeichnet durch

- 5 - eine Vielzahl von Probenkammern (3) mit einem Boden (4) in der Grundplatte, und
- jeweils einen Zuleitungskanal (6) zu jeder Probenkammer, der in die Probenkammer (3; 12) mündet, und dessen anderes Ende in einen Verbindungskanal (7) mündet, der jeweils einer Gruppe von Probenkammern zugeordnet ist und mit einer Einfüllstelle (8;16) in Verbindung steht, und
- 10 - jeweils einen Entlüftungsbereich (9) an jeder Probenkammer, und
- mindestens eine Entlüftungsöffnung (11;14) für jede Gruppe von Probenkammern, die mit mindestens einem Entlüftungsbereich (9) in Verbindung steht, und
- mindestens eine Einfüllstelle (8;16), die an mindestens einen Verbindungskanal (7) angeschlossen ist, und
- eine Deckplatte (2), die die offene Seite der Probenkammern in der Grundplatte abdeckt, die sich mindestens über den Bereich der Mikrotiterplatte erstreckt, in dem sich Probenkammern (3), Zuleitungskanäle (6) und Verbindungskanäle (7) befinden, und die mit der Grundplatte (1) zwischen allen Probenkammern flüssigkeitsdicht verbunden ist.

2. Mikrotiterplatte nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch

- eine Einlaufrinne (5;13) in der Wand jeder Probenkammer (3), wobei jede Einlaufrinne (5;13) am Ende eines Zuleitungskanals (6) beginnt und bevorzugt bis zum Boden der Probenkammer reicht.

3. Mikrotiterplatte nach den Ansprüchen 1 und 2, gekennzeichnet durch

- einen Zuleitungskanal (6), der in radialer Richtung in die Probenkammer (3) mündet.

4. Mikrotiterplatte nach den Ansprüchen 1 bis 3, gekennzeichnet durch
 - eine Auslaufrinne (18) in der Wand jeder Einfüllstelle (16), die in der Grundplatte (3) angebracht ist, wobei die Auslaufrinne (18) vom Boden (17) der Einfüllstelle bis zur Mündung eines Verbindungskanals (7) in die Einfüllstelle reicht.
5. Mikrotiterplatte nach den Ansprüchen 1 bis 4, gekennzeichnet durch
 - Zuleitungskanäle (6) und Verbindungskanäle (7) in der Seite der Deckplatte (2), die der Grundplatte (1) zugekehrt ist.
6. Mikrotiterplatte nach den Ansprüchen 1 bis 4, gekennzeichnet durch
 - Zuleitungskanäle (6) und Verbindungskanäle (7) in der Seite der Grundplatte (1), die der Deckplatte (2) zugekehrt ist.
7. Mikrotiterplatte nach den Ansprüchen 1 bis 6, gekennzeichnet durch
 - Entlüftungsöffnungen (14) in der Deckplatte (2), die die Deckplatte durchdringen, und die mit dem Entlüftungsbereich (9) an jeweils einer Probenkammer (3) in der Grundplatte in Verbindung stehen.
8. Mikrotiterplatte nach den Ansprüchen 1 bis 6, gekennzeichnet durch
 - mindestens einen Entlüftungskanal, der alle Entlüftungsbereiche (9) einer Gruppe von Probenkammern (3) miteinander verbindet, und dessen eines Ende am Rand der Mikrotiterplatte offen ist und die Entlüftungsöffnung bildet,
 - wobei der Strömungsquerschnitt des Entlüftungskanals größer ist als der Strömungsquerschnitt eines Entlüftungsbereiches.

9. Mikrotiterplatte nach den Ansprüchen 1 bis 6, gekennzeichnet durch

- mindestens einen Entlüftungskanal (10) in der Grundplatte (1), der alle Entlüftungsbereiche (9) einer Gruppe von Probenkammern (3) miteinander verbindet, und dessen eines Ende am Rand der Grundplatte (1) offen ist und die Entlüftungsöffnung (11) bildet,
- wobei der Strömungsquerschnitt des Entlüftungskanals (10) größer ist als der Strömungsquerschnitt eines Entlüftungsbereiches (9).

10. Mikrotiterplatte nach den Ansprüchen 1 bis 6, gekennzeichnet durch

- mindestens einen Entlüftungskanal, der zum Teil in der Grundplatte und zum Teil in der Deckplatte angebracht ist und der alle Entlüftungsbereiche (9) einer Gruppe von Probenkammern (3) miteinander verbindet, und dessen eines Ende am Rand der Grundplatte und/oder am Rand der Deckplatte offen ist und die Entlüftungsöffnung bildet,
- wobei der Strömungsquerschnitt des Entlüftungskanals größer ist als der Strömungsquerschnitt eines Entlüftungsbereiches.

11. Mikrotiterplatte nach den Ansprüchen 1 bis 10, gekennzeichnet durch

- Probenkammern (3), deren Wände senkrecht zur Grundplatte stehen,
- Probenkammern (3) mit rundem, rechteckigem oder mehreckigem Querschnitt,
- ~~- Probenkammern (3) mit ein Volumen von jeweils 0,01 Mikroliter bis 10 Mikroliter.~~

12. Mikrotiterplatte nach den Ansprüchen 1 bis 11, gekennzeichnet durch

- 50 bis 10 000 Probenkammern (3) in der Grundplatte.

13. Mikrotiterplatte nach den Ansprüchen 1 bis 12, gekennzeichnet durch

- Zuleitungskanäle (6) mit einer Breite von 10 μm bis 500 μm und einer Tiefe von 10 μm bis 500 μm und
- 5 - Verbindungskanäle (7) mit einer Breite von 10 μm bis 1000 μm und einer Tiefe von 10 μm bis 1000 μm ,

14. Mikrotiterplatte nach den Ansprüchen 1 bis 13, gekennzeichnet durch

- 10 - Einfüllstellen (8;16) mit einem Volumen, das jeweils mindestens dem Volumen der angeschlossenen Verbindungskanäle (7), der zugehörigen Zuleitungskanäle (6) und der zugehörigen Gruppe von Probenkammern (3) entspricht.

15 15. Mikrotiterplatte nach den Ansprüchen 1 bis 14, gekennzeichnet durch

- eine Grundplatte (1) und eine Deckplatte (2), die aus Kunststoff, Glas, Metall oder Silizium bestehen.

20 16. Verwendung der Mikrotiterplatte nach Anspruch 1 in der mikrobiologischen Diagnostik, der Blutgruppen-Serologie, der klinischen Chemie, der Mikroanalytik und der Prüfung von Wirkstoffen.

JS

FIG. 1b

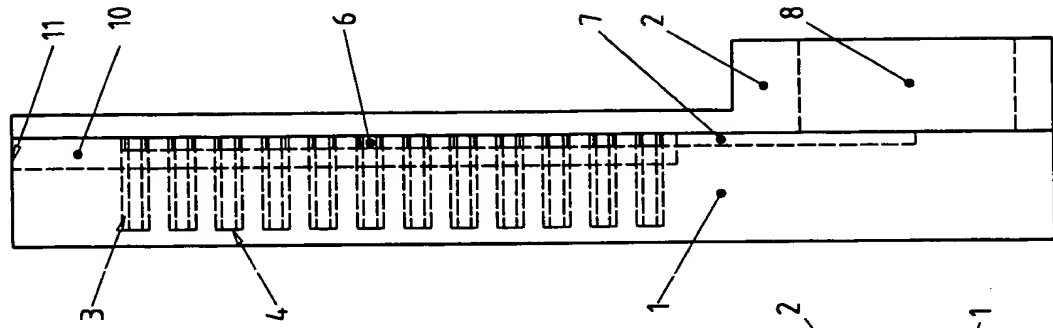


FIG. 1a

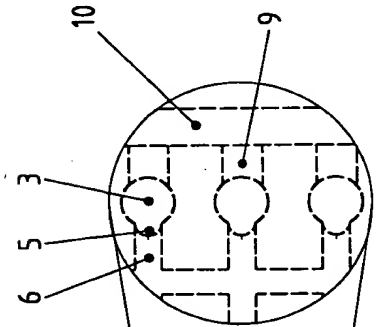
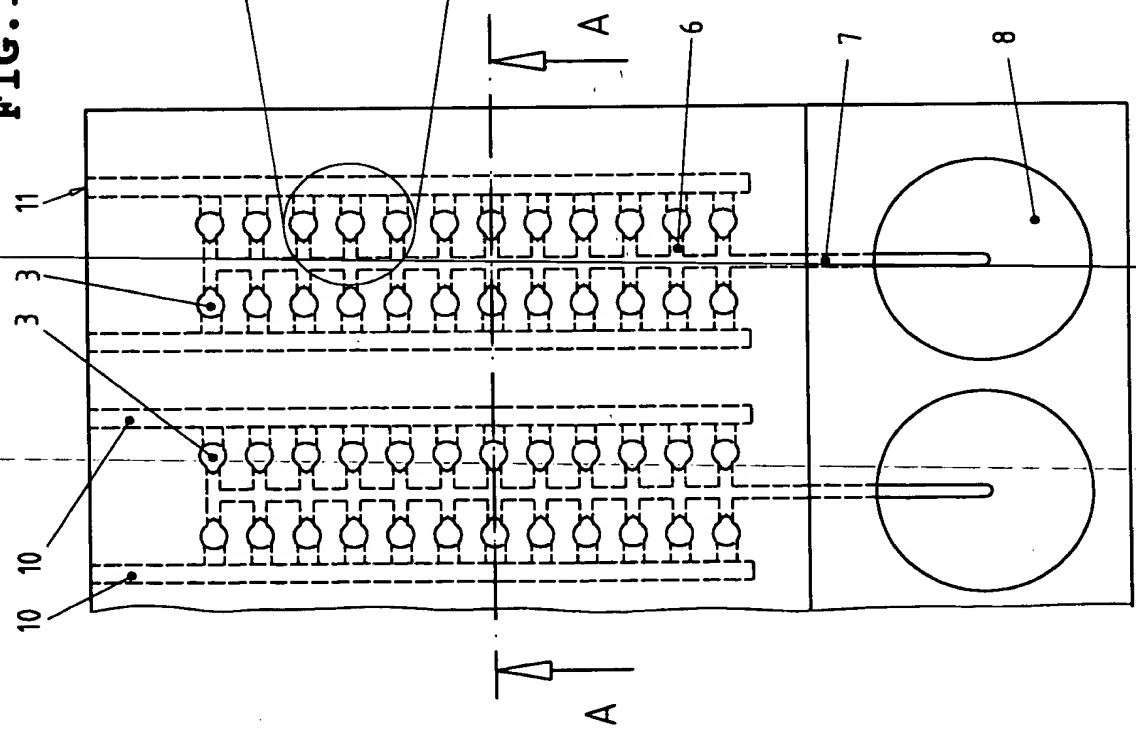


FIG. 1d

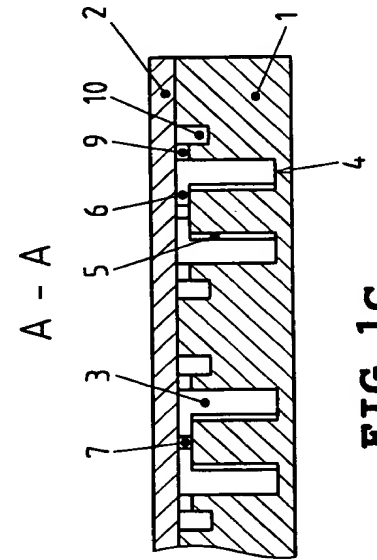


FIG. 1c

FIG. 2a

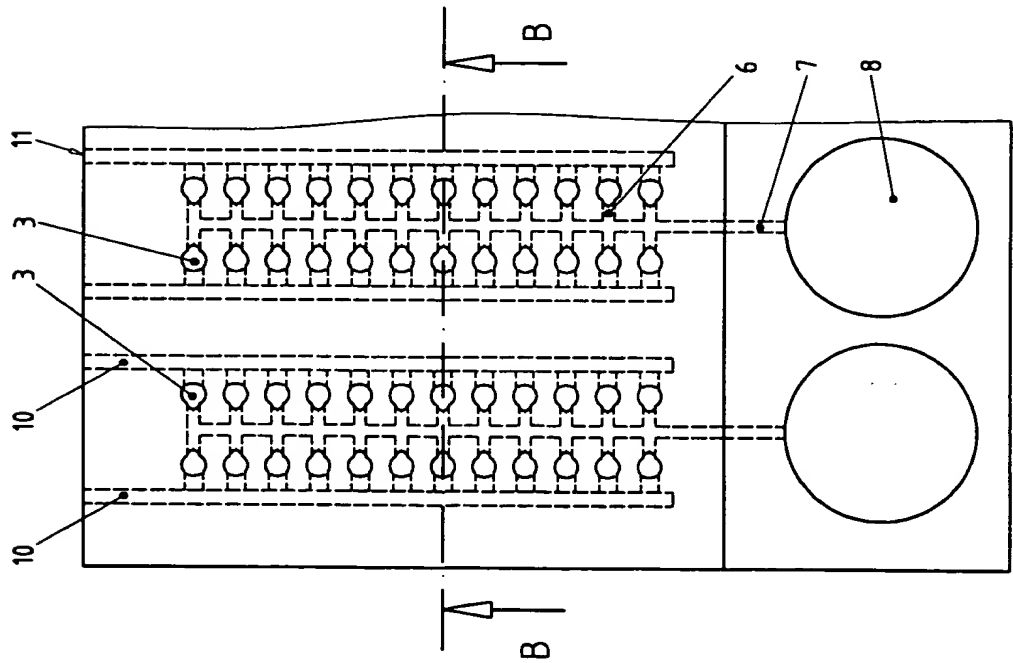


FIG. 2b

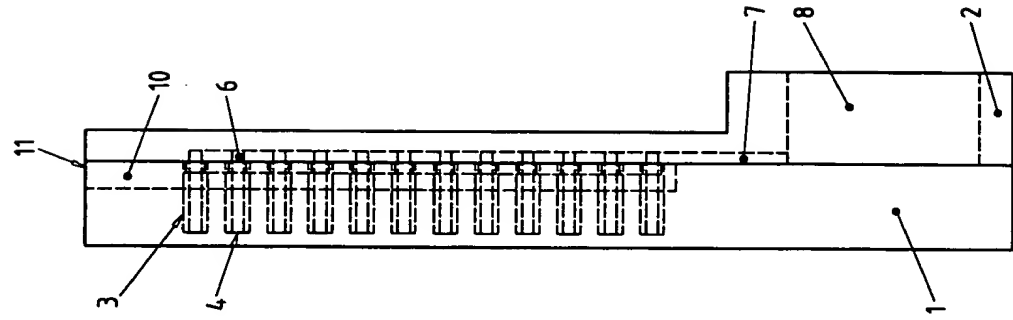


FIG. 2c

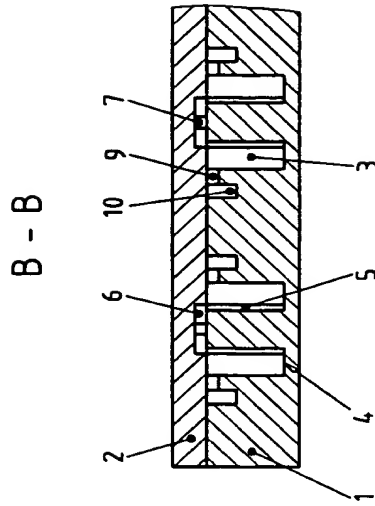


FIG. 3a

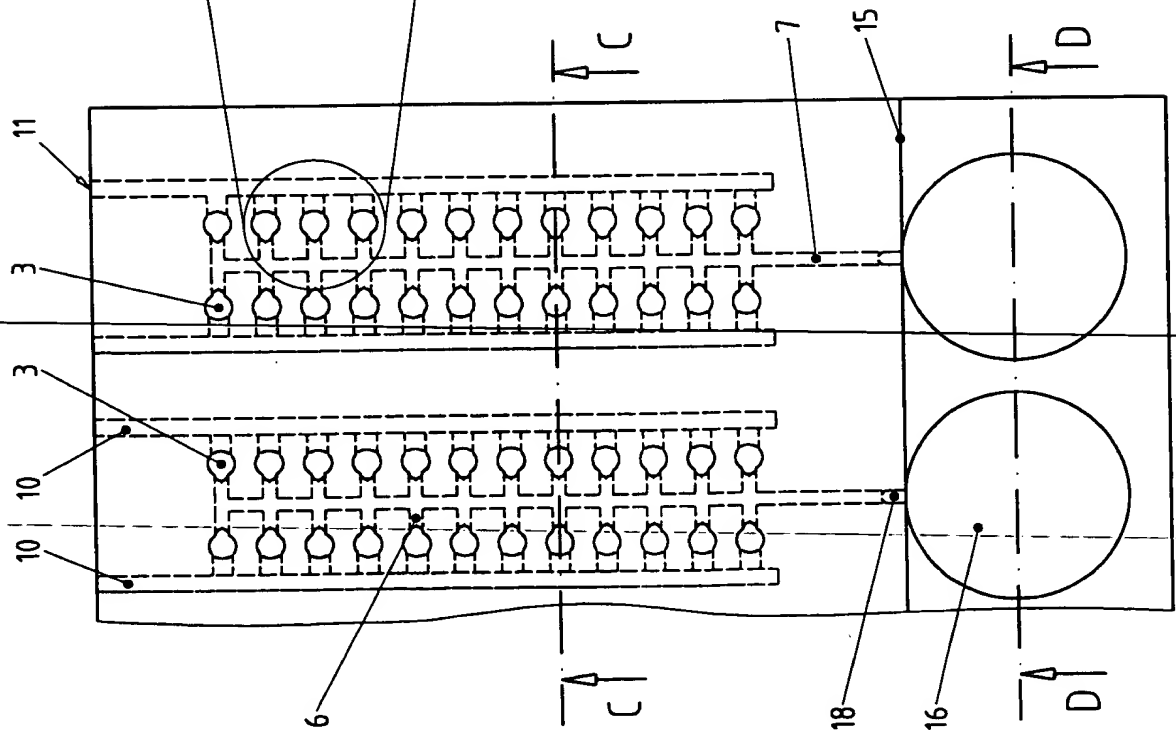


FIG. 3d

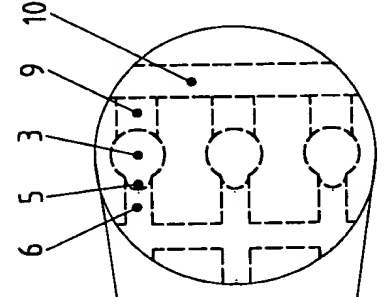


FIG. 3e

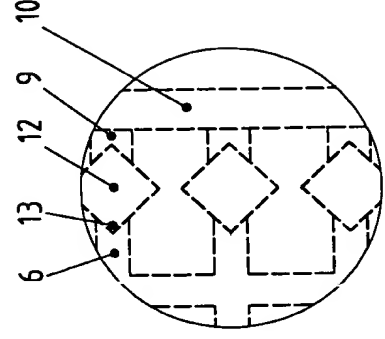


FIG. 3b

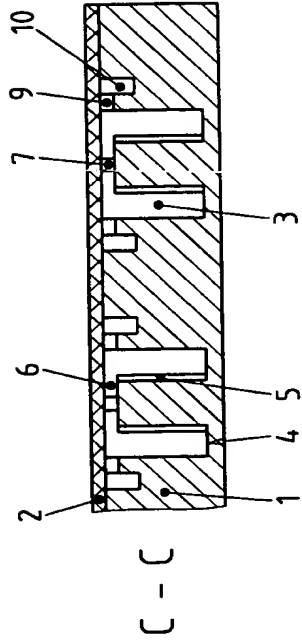


FIG. 3c

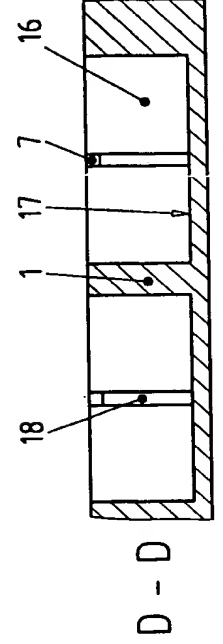
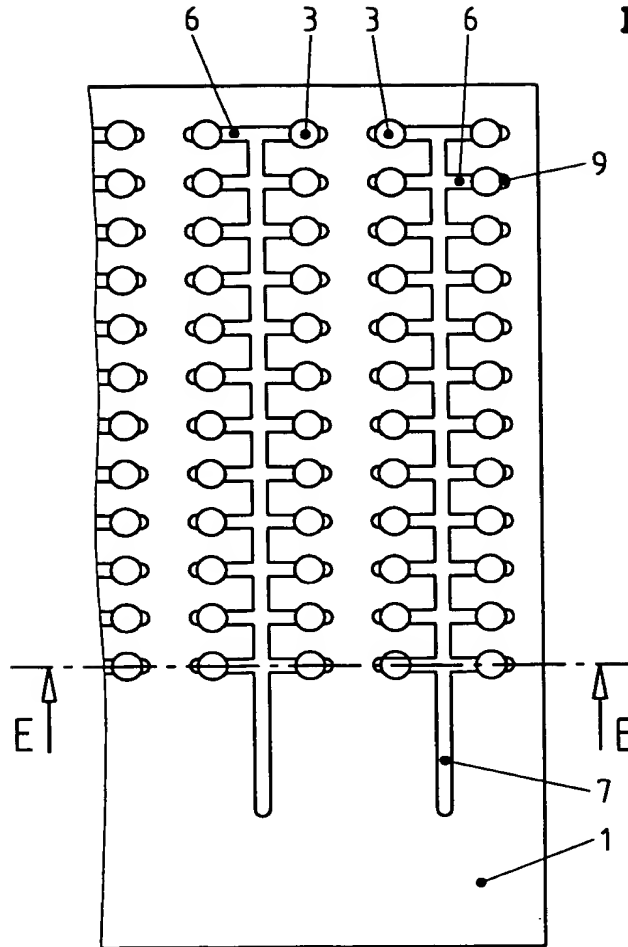


FIG. 4a



E - E

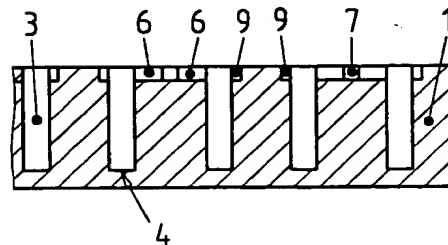
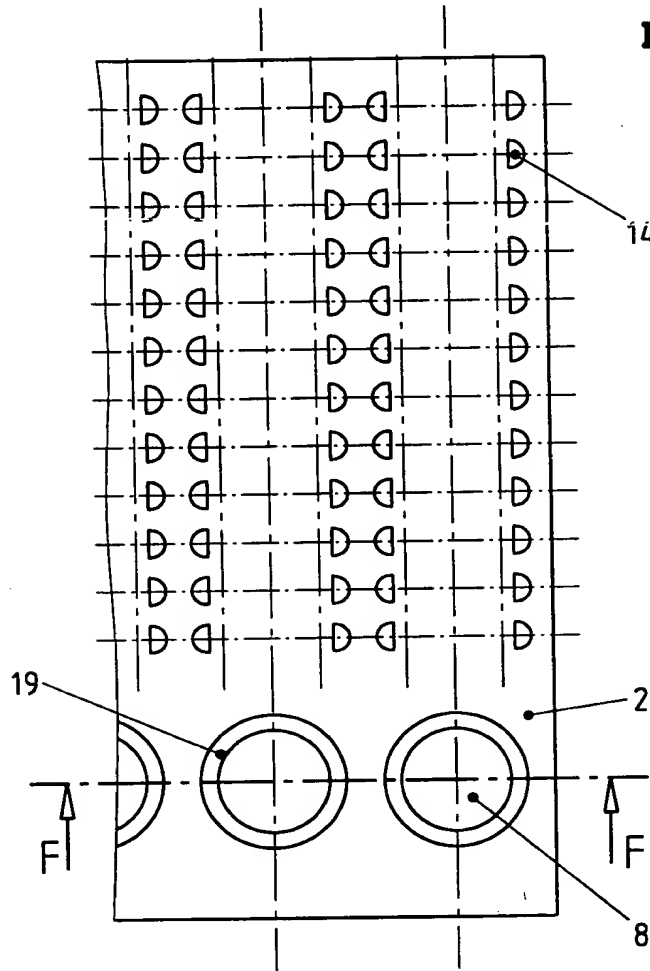


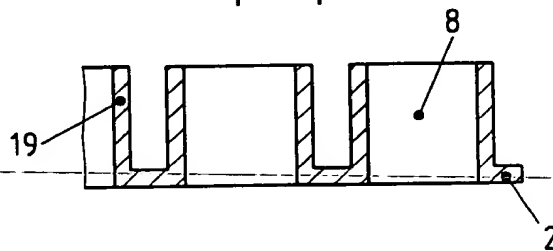
FIG. 4b

FIG. 5a



F - F

FIG. 5b



Zusammenfassung

In der mikrobiologischen Diagnostik und bei anderen Untersuchungsverfahren werden Mikrotiterplatten eingesetzt, bei denen die Verteilung der Näpfchen an die Befüll- und Auswertegeräte angepaßt ist.

Mit zunehmender Verbreitung und Automatisierung derartiger Untersuchungsverfahren sind die bisher verwendeten Mikrotiterplatten weiterzuentwickeln.

10 Die erfindungsgemäße Mikrotiterplatte ist auf beiden Seiten verschlossen. Gruppen von Probenkammern sind über Zuleitungs- und Verbindungskanäle mit jeweils einer Einfüllstelle verbunden. An den Probenkammern sind Entlüftungsbereiche angeordnet, die gruppenweise an Entlüftungskanäle angeschlossen sind und mit einer Entlüftungsöffnung verbunden sind. In jeder Probenkammer stellt sich die Füllmenge von selbst ein. Das Befüllen der Probenkammern mit dem zu untersuchenden Fluid wird erleichtert. Diese Mikrotiterplatte ist beim Lagern und beim Gebrauch einfacher zu handhaben und erlaubt einen erhöhten Probendurchsatz.

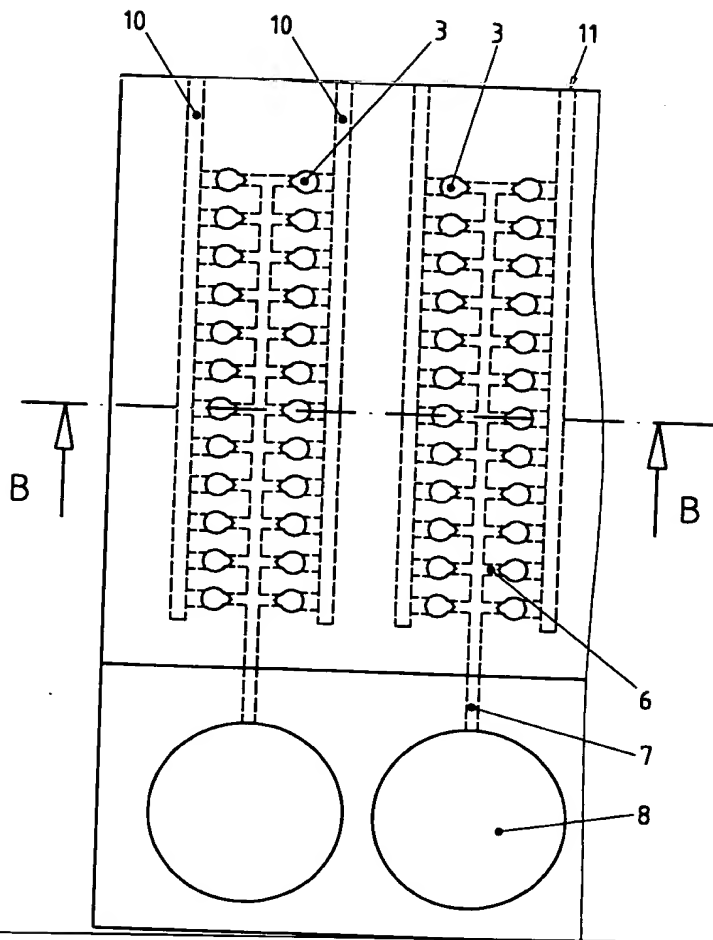
20 Die Mikrotiterplatte ist für verschiedene optische Untersuchungsverfahren geeignet.

((Figur 2a))

R

M 27 04 99

FIG. 2a



THIS PAGE BLANK (USPTO)